

Een prospectieve studie naar de rol van de cerebellaire flocculus in tinnitus: de relatie met elektrofysiologische parameters en ontstekingsmediatoren.

Gepubliceerd: 20-05-2019 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Module 1:Hoofddoel:Het objectiveren van de relatie tussen tinnitus en flocculus activiteit, gekwantificeerd door directe responsmetingen van de flocculus. Tinnitus is gekwantificeerd door de Tinnitus Functional Index score, tinnitus toonhoogte en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Gehoorstoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55531

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De rol van de flocculus in tinnitus

Aandoening

- Gehoorstoornissen
- Zenuwstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

oorzuizen, Tinnitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Middel de Cock Hadders beurs

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cerebellum, Flocculus, Inflammatie, Tinnitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van module 1 is het objectiveren van de relatie tussen tinnitus en flocculus activiteit, gekwantificeerd door directe responsmetingen van de flocculus.

De primaire uitkomstmaat van module 2 is het onderzoeken van de relatie tussen tinnitus en inflammatie, gekwantificeerd door de expressie van anti-gliaal fibrillary acidic protein (GFAP) als marker voor astrocyten en anti-CD11b (OX-42) als marker voor microglia-achtige cellen in een plexus choroideus biopsie, cytokine levels in serum en liquor en serum inflammatie levels.

Secundaire uitkomstmaten

1. De relatie tussen flocculus functie en tinnitus aanwezigheid.
2. De relatie tussen tinnitus en gehoorverlies.
3. De relatie tussen tinnitus ernst en kwaliteit van leven (EQ-5D)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tinnitus is de perceptie van geluid in afwezigheid van een externe geluidsbron. Chronische tinnitus is aanwezig in 5-15% van de populatie en beïnvloedt in 20% van de gevallen het kwaliteit van leven op negatieve wijze. Tot op heden is er geen goede behandeloptie beschikbaar, waardoor tinnitus leidt tot een substantiële economische belasting voor de maatschappij. De pathofysiologie van tinnitus blijft onzeker. Sinds kort krijgt de flocculus aandacht in het kader

van de pathofysiologie van tinnitus in ratten. Wanneer in ratten tinnitus eenmaal is ontstaan, wordt de paraflocculus waarschijnlijk een noodzakelijke component in het onderhouden van de conditie.

In mensen ligt de flocculus in de brughoek. Na een operatie wegens het verwijderen van een brughoektumor heeft 61% tinnitus. De flocculus wordt onontkoombaar gemanipuleerd tijdens retrosigmoidaire verwijdering van de tumor. Manipulatie van de flocculus of compressie door de tumor kan de functies van de flocculus aantasten, leidend tot tinnitus. Een retrospectieve studie bij mensen na brughoekchirurgie toonde een positieve correlatie tussen flocculus volume en tinnitus hevigheid. Omdat deze correlatie zowel aan de ipsi- als aan de contralaterale zijde aanwezig was, wekt dit de suggestie dat er een relatie tussen flocculus volume en tinnitus hevigheid in het algemeen bestaat en daarom dat de flocculus een rol speelt in de regulatie van tinnitus.

Tijdens brughoekchirurgie is opgemerkt dat de flocculus soms stevig vast zit aan de zenuw vestibulocochlearis. Dit kan veroorzaakt worden door inflammatie, wat een vaak voorkomend pathofysiologisch mechanisme is waarmee twee aparte anatomische structuren verkleefd kunnen raken. Gemiddelde neutrofiel-tot-lymfocyt ratio was hoger in patiënten met erge tinnitus dan in controles en er bestond een correlatie tussen TNF-alfa en tinnitus luidheid, wat ook de aanwezigheid van inflammatie suggereert. Door het analyseren van microglia activatie en astrocyt-aanwezigheid in de plexus choroideus en het uitvoeren van een cytokinenanalyse is het waarschijnlijk mogelijk inflammatie in de brughoekregio en met name inflammatie van de flocculus te kunnen objectiveren. We hypothetiseren dat deze inflammatie leidt tot een veranderde functie van de flocculus en dus tinnitus.

Concluderend onderzoekt dit project verschillende aspecten van flocculusfunctie, door tinnitus karakteristieken vast te stellen, door elektrofysiologische metingen aan de flocculus tijdens de operatie te doen en door de mogelijkheid van inflammatie te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Module 1:

Hoofddoel:

Het objectiveren van de relatie tussen tinnitus en flocculus activiteit, gekwantificeerd door directe responsmetingen van de flocculus. Tinnitus is gekwantificeerd door de Tinnitus Functional Index score, tinnitus toonhoogte en tinnitus luidheid.

Secundair doel:

Het beantwoorden van de volgende vraag:

1. Is er een relatie tussen flocculus activiteit en flocculus manipulatie?

Module 2:

Hoofddoel:

Het onderzoeken van de relatie tussen tinnitus en inflammatie, gekwantificeerd door de expressie van anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP) als marker

voor astrocyten en anti-CD11b (OX-42) als marker voor microglia-achtige cellen in een plexus choroideus biopsie, cytokine levels in serum en liquor en serum inflammatie levels.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoeksprotocol beschrijft een prospectieve observationele studie die plaats zal vinden in het Universitair Medisch Centrum Groningen op de afdeling neurochirurgie. Inclusie van patiënten is gepland tussen 17 februari 2020 en 30 september 2022, of totdat het beoogde aantal inclusies is bereikt. Totale follow-up is 6 weken. Patiënten die een operatie ondergaan voor hemifaciale spasmen (microvasculaire decompressie) of voor een brughoektumor (retrosigmoidale chirurgie) komen in aanmerking voor deelname aan deze studie. Patiënten die voldoen aan de inclusie en exclusie criteria en die het informed consent hebben getekend, worden geïncludeerd. Dit onderzoek bestaat uit twee modules. Alle patiënten zullen een vragenlijst invullen over tinnitus, en audiometrie en vestibulaire testen ondergaan de dag voorafgaand aan de operatie. Zes weken na de operatie zullen patiënten opnieuw de vragenlijst invullen. Deze zullen zij thuis ontvangen en kunnen zij terugsturen middels een retourenvelop.

Patiënten mogen zelf kiezen aan welke module(s) ze willen deelnemen. Module 1 en 2 zijn beiden pilot studies. In module 1 beogen we de relatie tussen tinnitus en flocculus activiteit, gekwantificeerd door directe responsmetingen op de flocculus, te objectiveren. In module 2 beogen we de relatie te onderzoeken tussen tinnitus en inflammatie, gekwantificeerd door de expressie van anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP) als marker voor astrocyten en anti-CD11b (OX-42) als marker voor microglia-achtige cellen in een plexus choroideus biopsie, cytokine levels in serum en liquor en serum inflammatie levels. In totaal zullen in zowel module 1 als module 2 20 patiënten met tinnitus en 20 patiënten zonder tinnitus geïncludeerd worden.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten hebben geen voordelen wanneer zij deelnemen aan deze studie. Mogelijke risico's zijn minimaal. Patiënten zullen behandeld worden volgens het concept 'care as usual'. De belasting voor de patiënt om deel te nemen is gemiddeld. De patiënt kan zelf kiezen aan welke modules hij/zij deelneemt. Vestibulaire testen zijn een onderdeel van de verplichte metingen die iedere proefpersoon zal krijgen. Patiënten zouden kortdurend misselijk of duizelig kunnen worden. Na de testen zakt dit snel af en dit levert geen risico op voor hun gezondheid.

In module 1 zullen elektrodes geplaatst worden op de flocculus boven op de standaard operatie. Tijdens deze operatie zijn geen additionele manipulatie of interventies nodig om toegang te verkrijgen tot de flocculus. Dezelfde metingen zijn eerder al gedaan in het UMCG zonder complicaties (Kleinhuis et al., 2019).

In module 2 wordt er op de opnamedag standaard bloed geprikt. Tijdens de operatie, na inductie van anesthesie maar voor incisie zal ook een buis bloed afgenomen worden, indien mogelijk uit de arteriële lijn. Liquor wordt tijdens de operatie altijd weggezogen om visualisatie tijdens de operatie te verbeteren door middel van breinrelaxatie. De liquor die normaal wordt weggezogen zal nu worden opgevangen en geanalyseerd worden. Daarnaast wordt aanvullend een biopsie genomen van de plexus choroideus. De biopsie is een welbekende en veilige diagnostische methode. Het werd vroeger ook gebruikt als behandeling voor hydrocephalus. Er bestaat een klein risico op een bloeding. Deze bloeding is dan goed in het zicht en zal vrijwel altijd gecoaguleerd worden. Bij de biopsie wordt slechts 1% van het totale oppervlak van de plexus choroideus afgenomen, waardoor er geen invloed zal zijn op de homeostase.

Gebaseerd op bovenstaande informatie, kunnen we concluderen dat dit een laag risico studie is (volgens de NFU risico classificatie).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Volwassen, 18 jaar en ouder
- Patiënt krijgt een van de volgende behandelingen: microvasculaire decompressie voor hemifaciale spasmen of retrosigmoidaire verwijdering van een brughoektumor
- Stemt toe deel te nemen aan de basismetingen van deze studie.
- psychosociaal, mentaal en fysiek in staat het studieprotocol te volgen, inclusief het houden aan geplande afspraken, het behandelplan, het invullen van vragenlijsten en het ondergaan van testen.
- Patiënt beheerst de Nederlandse taal voldoende om vragenlijsten in te kunnen vullen.
- Ondertekende en gedateerde toestemmingsformulieren zijn aanwezig voor studie gerelateerde activiteiten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bilaterale brughoektumoren
- Eerdere operatie in de ipsi- of contralaterale brughoekregio
- Radiotherapie in de ipsi- of contralaterale brughoekregio voorafgaand aan de operatie.
- Contralaterale of bilaterale complete doofheid
- Aanwezigheid van contra-indicaties voor het ondergaan van een MRI-scan.
- Aanwezigheid van polssynchrone, pulsatiele tinnitus.

Een mogelijke participant die voldoet aan het volgende extra criterium zal geëxcludeerd worden voor module 2 van deze study:

- aanwezigheid van een (chronische) ontstekingsziekte.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 04-08-2020

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-05-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL68975.042.19
Ander register	NTR. Het identificatienummer is NL7646.